

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
5. Februar 2004 (05.02.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2004/011008 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61K 31/565**,  
A61P 15/16

Schönow Park 1, 14167 Berlin (DE). BOHLMANN,  
Rolf [DE/DE]; Kühler Weg 6a, 14055 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/008192

(22) Internationales Anmeldedatum:  
25. Juli 2003 (25.07.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 34 525.2 25. Juli 2002 (25.07.2002) DE  
60/449,400 25. Februar 2003 (25.02.2003) US

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT  
[DE/DE]; Muellerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): NUBBEMEYER,  
Reinhard [DE/DE]; Wilhelmstr. 3, 13467 Berlin  
(DE). HABENICHT, Ursula-Friederike [DE/DE]; Im

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,  
SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,  
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,  
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

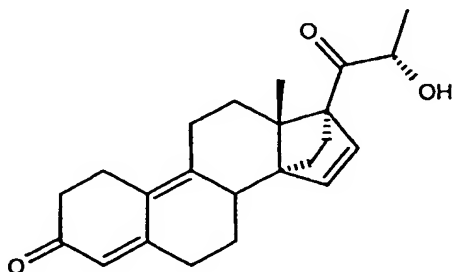
Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-  
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-  
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der  
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: COMPOSITION CONTAINING AN ANDROGENOUS 11 $\beta$ -HALOGEN STEROID AND A PROGESTATIONAL  
HORMONE, AND MALE CONTRACEPTIVE BASED ON SAID COMPOSITION

(54) Bezeichnung: ZUSAMMENSETZUNG, ENTHALTEND EIN ANDROGENES 11 $\beta$ -HALOGENSTEROID UND EIN GES-  
TAGEN SOWIE MÄNNLICHES KONTRAZEPTIVUM AUF BASIS DIESER ZUSAMMENSETZUNG



(I)

(57) Abstract: The invention relates to a novel chemical  
composition containing an androgenous 11 $\beta$ -halogen  
steroid and the progestational hormone of formula (I), to  
a pharmaceutical composition containing said chemical  
composition and to a male contraceptive based on said  
pharmaceutical composition.

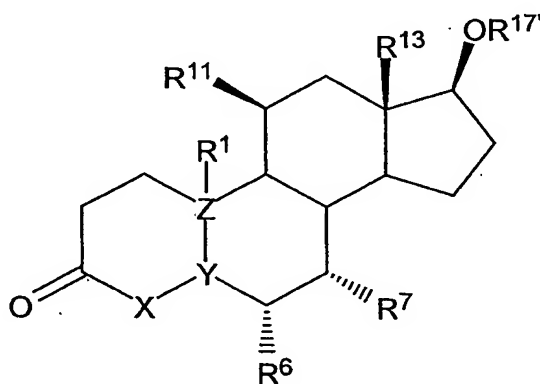
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung be-  
schreibt eine neue chemische Zusammensetzung enthal-  
tend ein androgenes 11 $\beta$ -Halogensteroid und das Gestagen  
der Formel (I) eine pharmazeutische Zusammensetzung,  
enthaltend diese chemische Zusammensetzung sowie ein  
männliches Kontrazeptivum auf Basis dieser pharmazeu-

WO 2004/011008 A1

tischen Zusammensetzung.

**Zusammensetzung, enthaltend ein androgenes 11 $\beta$ -Halogensteroid und ein  
Gestagen sowie männliches Kontrazeptivum auf Basis dieser  
Zusammensetzung**

Die vorliegende Erfindung betrifft im weiteren Sinne eine Zusammensetzung, enthaltend ein andrögenes 11 $\beta$ -Halogensteroid, ausgewählt aus der Gruppe der Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

X-Y-Z eine Gruppe mit einer der beiden Strukturen CH=C-C oder CH<sub>2</sub>-C=C darstellt,

R<sup>1</sup>  $\alpha$ - und  $\beta$ -ständig sein kann und für Wasserstoff, R oder über P an die Ringgrundstruktur gebundenes P-Q-R steht, wobei P und Q gerad- oder verzweigtkettige C<sub>1</sub>- bis C<sub>8</sub>-Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkynylgruppen oder deren fluorierte Derivate darstellen und gleich oder verschieden sein können und wobei R einen CH<sub>3</sub>- oder CF<sub>3</sub>-Rest darstellt, mit der Maßgabe, daß an Z kein Substituent R<sup>1</sup> vorhanden ist, wenn X-Y-Z die Gruppe CH<sub>2</sub>-C=C darstellt,

R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom ist oder die unter R<sup>7</sup> angegebenen Bedeutungen haben kann,

$R^7$  für R oder über P an die Ringgrundsstruktur gebundenes P-Q-R steht, wobei diese Gruppen die vorerwähnten Bedeutungen haben,

$R^{11}$  ein Halogen darstellt,

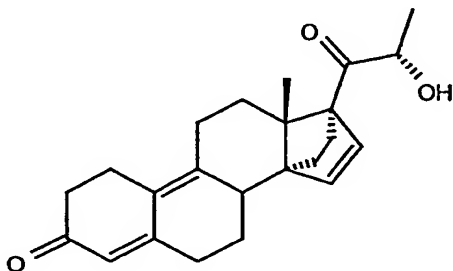
$R^{13}$  Methyl oder Ethyl ist und

$R^{17'}$  Wasserstoff ist oder für  $C(O)-R^{18}$  steht, wobei

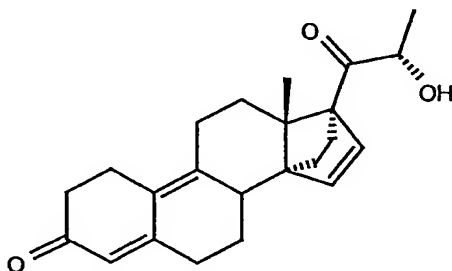
$R^{18}$  ein gerad- oder verzweigtkettiger  $C_1$ - bis  $C_{18}$ -Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkynylrest oder ein Arylrest ist, oder für über P an die  $C(O)$ -Gruppe gebundenes T-U-V steht, wobei T und U gerad- oder verzweigtkettige  $C_1$ - bis  $C_{18}$ -Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkynylgruppen, alicyclische  $C_3$ - bis  $C_{12}$ -Gruppen oder Arylgruppen darstellen und gleich oder verschieden sind, und V ein gerad- oder verzweigtkettiger  $C_1$ - bis  $C_{18}$ -Alkyl-, -Alkenyl- oder -Alkynyl- oder ein Arylrest ist oder

$R^{18}$  eine der vorerwähnten Bedeutungen hat und zusätzlich mit einer oder mehreren Gruppen  $NR^{19}R^{20}$  oder einer oder mehreren Gruppen  $SO_xR^{21}$  substituiert ist, wobei  $x = 0, 1$  oder  $2$  und  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  und  $R^{21}$  jeweils Wasserstoff oder über T an N, S gebundenes T-U-V mit der vorerwähnten Bedeutung sind, mit der Maßgabe, daß außerdem die physiologisch verträglichen Additionssalze mit anorganischen und organischen Säuren einbezogen sind,

und das Gestagen der nachstehenden Formel.



Diese Zusammensetzung ist zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen geeignet. Deshalb betrifft die vorliegende Erfindung auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine vorstehend genannte Zusammensetzung aus einem androgenen 11 $\beta$ -Halogensteroid und dem Gestagen der Formel



sowie einen pharmakologisch verträglichen Träger und/oder Hilfsstoffe enthalten.

Sowohl in der Zusammensetzung als auch in der pharmazeutischen Zusammensetzung ist als androgenes 11 $\beta$ -Halogensteroid 11 $\beta$ -Fluor-17 $\beta$ -hydroxy-7 $\alpha$ -methyl-estr-4-en-3-on bevorzugt.

In einer weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung ein männliches Kontrazeptivum auf Basis der vorstehenden pharmazeutischen Zusammensetzung. Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist in dem männlichen Kontrazeptivum als androgenes 11 $\beta$ -Halogensteroid 11 $\beta$ -Fluor-17 $\beta$ -hydroxy-7 $\alpha$ -methyl-estr-4-en-3-on enthalten.

In einer besonderen Ausführungsform der vorliegenden Erfindung sind in dem männlichen Kontrazeptivum sowohl das androgene 11 $\beta$ -Halogensteroid als auch das Gestagen so formuliert, daß beide in Form eines gemeinsamen Implantats oder zweier getrennter Implantate in den Körper des männlichen Anwenders eingesetzt werden können, damit die aktiven Verbindungen über einen längeren Zeitraum an den Organismus des Anwenders abgegeben werden.

Eine kontinuierliche Freisetzung des Gestagens über einen längeren Zeitraum kann auch mit einem transdermalen System, in welches das Gestagen eingebettet ist, bewerkstelligt werden.

Es ist erfindungsgemäß aber auch denkbar, einen der Wirkstoffe in einer oralen Formulierung und den anderen Wirkstoff als Implantat oder transdermal zu verabreichen. Es ist auch möglich, beide Wirkstoffe oral zu verabreichen. Schließlich sei noch die Möglichkeit erwähnt, eine oder beide der Komponenten der erfindungsgemäßen Zusammensetzung buccal oder transmucosal zu applizieren.

Das Konzept für die Fertilitätskontrolle beim Mann steht im Einklang mit den von der WHO definierten globalen Zielen zur „Reproduktiven Gesundheit“ [Reproductive Health, siehe WHO Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility (1990) Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia in normal men; Lancet 336: 955-959; WHO Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility (1993) Comparison of two androgens plus depot-medroxyprogesterone acetate for suppression to azoospermia in Indonesian men; Fertil Steril 60: 1062; WHO Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility (1995) Rate of testosterone-induced suppression to severe oligozoospermia or azoospermia in two multinational clinical studies; Int J Androl 18: 157-165; WHO Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility (1996) Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men; Fertil Steril 65: 821-829].

Integraler Bestandteil dieser Strategie sind Kontrazeptiva für Mann und Frau. Da insbesondere kontrazeptive Methoden für den Mann noch fehlen, wird die Entwicklung solcher als unbedingt notwendig angesehen (Andrologie, Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes; Hrsg. E. Nieschlag, H.M. Behre; Springer-Verlag, 2. Auflage, S. 442 ff, 2000). Am weitesten fortgeschritten in der Entwicklung sind hormonale Ansätze zur männlichen Fertilitätskontrolle. Sie zeichnen sich durch erwiesene Reversibilität und Wirksamkeit aus.

Die hormonale männliche Kontrazeption beruht auf der Suppression (dem Stop) der Spermatogenese, was letztendlich zu einer Azoospermie und somit zur Infertilität des Mannes führt. Mechanistisch werden die beiden Gonadotropine LH (Luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikel-stimulierendes Hormon) signifikant gehemmt, d. h. die Serumkonzentrationen dieser beiden Hormone sind nicht mehr detektierbar. Als Folge der LH-Suppression wird die testikuläre Testosteronproduktion ebenfalls gehemmt (beide Hormone gehören zu einem endokrinen Regelkreis). Der Ausfall aller drei Hormone ist zur Hemmung der Spermatogenese notwendig. Der

wesentliche Nachteil der beschriebenen Methode ist das Androgendefizit und die daraus resultierenden Symptome/Folgen für den Mann.

Methoden zur männlichen Kontrazeption versuchen LH, FSH und intratestikuläres Testosteron zu supprimieren und damit die Spermatogenese zu unterbinden, während peripheres Testosteron durch ein exogen zugeführtes Androgen substituiert wird. Als Androgen wurde bisher Testosteron bzw. Testosteronester (z. B. Testosteronenanthat, Testosteronbuciclat) verwendet. Die Aufgabe des endokrinen Testosterons besteht in der Aufrechterhaltung der Libido, der Potenz, des männlichen Verhaltens, des Proteinmetabolismus, der Erythropoese und anderer Funktionen, wie Mineral- und Knochenstoffwechsel.

Kurzum, das Ziel besteht darin, das Testosteron in den Testes auf ein Niveau, wie es im peripheren Blut angetroffen wird, abzusenken, während die Spiegel in der allgemeinen Zirkulation aufrecht zu erhalten sind.

Die Suppression der Spermatogenese durch Testosteron bzw. Testosteronester alleine, was im ersten Moment als ein ideales Kontrazeptivum erschien, erwies sich jedoch bisher als nicht effizient genug und zeigte z. T. eine zu lange Zeit bis zum sicheren Wirkeintritt (Onset von bis zu 6 Monaten). Zudem wurden auch ethnische Unterschiede festgestellt. Zu hohe Dosen zeigten deutliche und unerwünschte Nebenwirkungen.

Bei einer Behandlung mit Testosteron hat sich gezeigt, daß sich Nebenwirkungen einstellen, insbesondere eine Vergrößerung der Prostata durch numerische Zunahme der Zellen und Drüsen des Stromas (BPH: benigne Prostatahyperplasie). Bei dem durch  $5\alpha$ -Reduktase vermittelten Metabolismus von Testosteron entsteht Dihydrotestosteron (DHT), das unter anderem zum Auftreten der BPH führen kann (Cummings et al., *ibid.*; WO 99/13883 A1).

Testosteron ist derzeit nicht oral verfügbar, daher müssten alternative Darreichungsformen (i.m., Pflaster, etc.) angewendet werden.

Um sowohl den Wirkeintritt zu beschleunigen als auch die Effizienz zu verbessern, wurde Testosteron mit anderen Gonadotropin-supprimierenden Substanzen, mit GnRH-Antagonisten (GnRH = Gonadotropin Releasing Hormone) kombiniert. Die

Azoospermierate wie auch der Zeitpunkt des Wirkeintritts wurden mit dieser Kombination deutlich verbessert. Allerdings müssen die zur Zeit verfügbaren GnRH-Antagonisten täglich appliziert werden (i.m. oder s.c., die orale Applikation steht nicht zur Verfügung) und ihre Herstellung ist teuer. Daher ist diese Kombination nicht attraktiv.

Die Verwendung entweder der Progestine Cyproteronacetat oder Levonorgestrel war entweder unwirksam in der Unterdrückung der Spermatogenese oder führte in höheren Dosierungen zu einem signifikanten Abfall der Anzahl der roten Blutkörperchen (Merrigiola et al., 1998; Merrigiola et al., 1997; Merrigiola et al., 1996; Bebb et al., 1996).

Die Verwendung einer Mischung zweier Verbindungen, eines Estrogens mit einem Estrogen, in Kombination ist in US 4,210,644 beschrieben.

Eine Methode, die auf die Inhibierung der Spermatogenese durch die perkutane oder orale Gabe von Testosteron und die orale Gabe von Norethisteronacetat abzielt, wurde ebenfalls beschrieben (Guerin und Rollet; 1998). Zur Erreichung einer Azospermie werden allerdings ziemlich hohe Dosen beider Komponenten benötigt.

Zum Ersatz des Testosterons für die männliche Kontrazeption wurde 7 $\alpha$ -Methyl-19-nortestosteron (MeNT) vorgeschlagen, das zum einen eine höhere biologische Wirksamkeit als Testosteron aufweist, da es eine höhere Bindungsaffinität zu den Androgenrezeptoren hat. Zum anderen widersteht es wegen einer sterischen Hinderung durch die 7 $\alpha$ -Methylgruppe vermutlich der Metabolisierung durch 5 $\alpha$ -Reduktase (Cummings et al., *ibid.*, WO 99/13883 A1, WO 99/13812 A1, US-A-5,342,834).

Aufgrund der letztgenannten Eigenschaft wird ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu Testosteron erwartet, speziell im Hinblick auf die Prostata.

Eine Kombination des 7 $\alpha$ -Methyl-19-nortestosterons mit einem Gestagen ist diesen Fundstellen nicht zu entnehmen.

Weitere, dem 7 $\alpha$ -Methyl-19-nortestosteron in ihrer selektiven Androgenwirkung vergleichbare Verbindungen, sind die erfindungsgemäß zu verwendenden androgenen 11 $\beta$ -Halogensteroidoide der allgemeinen Formel I, insbesondere das 11 $\beta$ -Fluor-17 $\beta$ -hydroxy-7 $\alpha$ -methyl-estr-4-en-3-on.

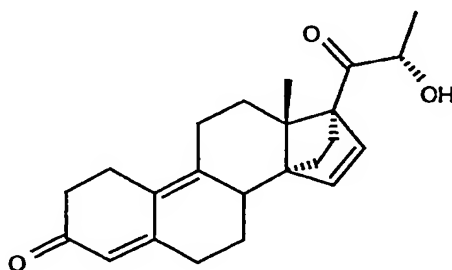
Diese Verbindungen sind erstmals in der DE 101 04 327.9 beschrieben. Die Verbindungen verfügen über eine verbesserte metabolische Stabilität gegenüber dem 7 $\alpha$ -Methyl-19-nortestosteron. Die DE 101 04 327.9 ist ein nicht-vorveröffentlichtes Dokument.

Zur Beschreibung und Definition der Substituenten der Verbindungen der allgemeinen Formel I wird auf dieses Dokument verwiesen.

Die Verbindungen sind zur Anwendung in der männlichen Kontrazeption vorgeschlagen. Sie können zusammen mit Gestagenen verwendet werden, ohne daß genauer gesagt wird, um welche Gestagene es sich dabei handeln soll.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, ein männliches Kontrazeptivum auf Androgen-/Gestagen-Basis zur Verfügung zu stellen, welches nicht auf Testosteron als Androgen zurückgreift. Gleichzeitig soll durch das Gestagen die Dosis des zu verwendenden Androgens minimiert und dadurch Nebenwirkungen reduziert werden.

Diese Aufgabe wird durch die eingangs erwähnte Kombination eines androgenen 11 $\beta$ -Halogensteroids, insbesondere 11 $\beta$ -Fluor-17 $\beta$ -hydroxy-7 $\alpha$ -methyl-estr-4-en-3-on, mit dem Gestagen der Formel



gelöst.



Dieses Gestagen ist in der internationalen Patentanmeldung WO 96/20209 (DE 44 47 401.6) beschrieben. Die gemeinsame Verabreichung mit einem Androgen zur Erzielung einer männlichen Infertilität ist dieser Anmeldung nicht zu entnehmen. Es handelt sich um ein nach oraler Applikation stark wirksames Gestagen. Aber auch andere Verabreichungsrouten wurden in dieser Anmeldung vorgeschlagen. Des Weiteren ist ein Transdermalsystem, enthaltend dieses Gestagen, in der Patentanmeldung EP 00250449.6 beschrieben.

Mit der Anwendung der vorstehend genannten Kombination als männliches Kontrazeptivum läßt sich eine ausreichende Hemmung der Spermienproduktion im Hoden bei gleichzeitig relativ niedriger Substitutionsdosis des Androgens erreichen. Es wird hierbei ein synergistischer Effekt erreicht.

Mittels der erfindungsgemäßen Zusammensetzung als männlichem Kontrazeptivum gelingt es, mit niedrigen Dosierungen beider Komponenten, die Parameter LH, FSH und Testosteron in den Nichtnachweisbereich bzw. den nicht mehr wirksamen Bereich zu drücken. Der Abfall der Parameter LH und FSH geht miteinander einher.

Für die Zuverlässigkeit und die Akzeptanz des erfindungsgemäßen Kontrazeptivums durch den Mann ist es dabei von entscheidender Bedeutung, daß der Abfall dieser für die Sicherheit des Kontrazeptivums entscheidenden Parameter relativ schnell gelingt. Der „onset“ für das erfindungsgemäße Kontrazeptivum liegt ca. 3 Monate nach Beginn der Anwendung.

Die Anwendungsdauer des erfindungsgemäßen Kontrazeptivums kann prinzipiell und gegebenenfalls unbegrenzt sein, d. h. bis vom Anwender keine Kontrazeption mehr benötigt wird.

Andererseits gewährt das erfindungsgemäße Kontrazeptivum jederzeit eine Wiedererlangung der Fertilität des Anwenders.

Die Dosierungen des androgenen  $11\beta$ -Halogensteroids der allgemeinen Formel I, insbesondere  $11\beta$ -Fluor- $17\beta$ -hydroxy- $7\alpha$ -methyl-estr-4-en-3-on und des Gestagens werden so gewählt, daß die Spiegel von LH, Testosteron und FSH spätestens 3

Monate nach Beginn der Anwendung im nicht mehr wirksamen Bereich dieser Parameter liegen.

Für 11 $\beta$ -Fluor-17 $\beta$ -hydroxy-7 $\alpha$ -methyl-estr-4-en-3-on ist eine täglich wirksame Menge von 0,7 $\mu$ g bis 1,5 $\mu$ g, vorzugsweise von 0,7 $\mu$ g bis 1,0 $\mu$ g, ausreichend.

Bei der Bestimmung einer wirksamen Menge des androgenen Steroids der Formel I kann berücksichtigt werden, daß 11 $\beta$ -Fluor-17 $\beta$ -hydroxy-7 $\alpha$ -methyl-estr-4-en-3-on etwa 10fach stärker wirksam ist, als Testosteron.

Im Falle der Applikation mittels eines Implantats oder eines anderen, den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum abgebenden Systems, muß dieses so beschaffen sein, daß die angegebene Menge täglich freigesetzt wird.

Als Richtschnur für die Dosierung des erfindungsgemäß zu verwendenden Gestagens kann gelten, daß die gewählte Menge auf die Hemmung der Spermatogenese eine vergleichbare Wirkung wie eine tägliche Dosis von 200 $\mu$ g bis 300 $\mu$ g Levonorgestrel hat. Eine einer täglichen oralen Gabe von 240 $\mu$ g bis 260 $\mu$ g Levonorgestrel equieffektiven Menge ist bevorzugt.

Die Ermittlung equieffektiver Mengen von Levonorgestrel und des erfindungsgemäß zu verwendenden Gestagens erfolgt nach dem Fachmann bekannten Methoden, beispielsweise im Schwangerschaftserhaltungstest an der Ratte.

Zur Formulierung der beiden Wirkstoffe im erfindungsgemäßen Kontrazeptivum wird auf die vorstehend genannten Fundstellen, in denen die Wirkstoffe selbst beschrieben sind, verwiesen. Techniken für die Formulierung von Androgenen bzw. Gestagenen zur langanhaltenden Freigabe dieser Wirkstoffe sind im Stand der Technik bekannt, so z. B. die Implant-Systeme Norplant oder Jardelle für Gestagene. Weiterhin wird zur Formulierung des erfindungsgemäß zu verwendenden Gestagens auf die WO 00/21570 (Formulierung mit einem Cyclodextrin) und WO 02/49622 (Transdermalsystem enthaltend das erfindungsgemäß zu verwendende Gestagen) hingewiesen.

Die Bestimmung der Parameter LH, FSH sowie Testosteron erfolgt nach bekannten Methoden.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Kombination wird durch

- die Bestimmung der LH-Konzentration im Serum bei der männlichen juvenilen Ratte nach einem Behandlungszeitraum von 1 Woche bei s.c. Applikation einer Kombination der Verbindungen A und B (Diagramm 1) sowie
- die Bestimmung der Testosteron-Konzentration im Serum bei der männlichen adulten Ratte nach einem Behandlungszeitraum von 1 Woche bei s.c. Applikation einer Kombination der Verbindungen A und B (Diagramm 2)

bestätigt.

In beiden Fällen liegen diese Parameter bereits nach einer Woche unterhalb der Nachweisgrenze (schneller Wirkeintritt).

Verbindung A ist 11 $\beta$ -Fluor-17 $\beta$ -hydroxy-7 $\alpha$ -methyl-estr-4-en-3-on und Verbindung B ist das erfindungsgemäß zu verwendende Gestagen.

Die angegebenen Dosen wurden pro kg Körpergewicht und täglich verabreicht.

In weiteren Versuchen an der männlichen Ratte konnte gezeigt werden, daß mit der erfindungsgemäßen Kombination (Verbindung A mit Verbindung B; identische Dosierungen wie bei Diagramm 1 und 2 angegeben) nach/bei sechswöchiger Behandlungsdauer

- die relevanten Organgewichte (Prostata, Nebenhoden, Samenblase und Hoden) je nach Hormonstatus gesenkt werden;
- die Spermienzahl auf weniger als 10% des Kontrollwertes gesenkt wird;
- die Werte der Hormone LH und Testosteron auch nach einer über diesen Zeitraum stattfindenden Behandlung stets unter der Nachweisgrenze bleiben (d.h. also sowohl schneller Wirkeintritt, s. o., als auch anhaltende Wirkung).

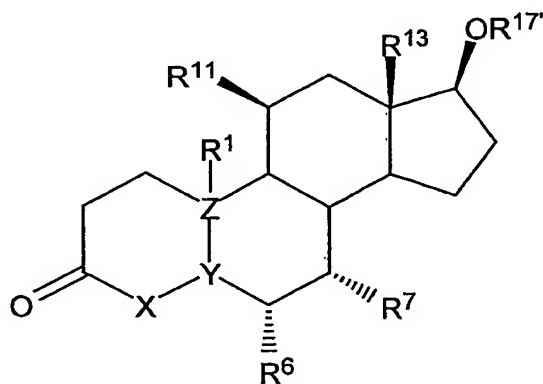
## Literaturstellen:

- E. Nieschlag and H. M. Behre; *Testosterone in Male Contraception*. In E. Nieschlag and H. M. Behre, eds. *Testosterone: action, deficiency, substitution*, 1998, Springer, Berlin, pp 513-528.
- M.C. Merrigiola, W.J. Bremner, A. Constantino, A. Pavani, M. Capelli and C. Flamigni; Low Dose of Cyproterone Acetate and Testosterone Enanthate for Contraception in Men, *Hum Reprod.*, (1998) 13, 1225-1229.
- M.C. Merrigiola, W.J. Bremner, A. Constantino, A. Pavani, M. Capelli and C. Flamigni, An Oral Regimen of Cyproterone Acetate and Testosterone Undecanoate for Spermatogenic Suppression in Men, *Fertil. Steril.* (1997). 68, 84-850.
- M.C. Merrigiola, W.J. Bremner, C.A. Paulsen, A. Valdiserri, L. Incorvaia, R. Motta, A. Pavani, M. Capelli and C. Flamigni, A Combined Regimen of Cyproterone Acetate and Testosterone Enanthate as a Potentially Highly effective Male Contraceptive, *J. Clin. Endocrinol.* (1996). 81, 3018-3023
- R.A. Bebb, B.D. Anawalt, R.B. Christensen, C.A. Paulsen, W.J. Bremner and A.M. Matsumoto., Combined Administration of Levonorgestrel and Testosterone Induces More Rapid and Effective Suppression of Spermatogenesis than Testosterone Alone A Promising Contraceptive Approach., *J. Clin Endocrinol. Metab.* (1996) 81, 757-762.
- J.F. Guenn and J. Rollet, *International Journal of Andrology*, 1988, 11, pp. 187-199.
- Hadgraft and Guy; *Transdermal Drug Delivery; Developmental Issues and Research Initiatives*, Marcel Dekker Inc., 1989.
- M. Ottel and E. Schillinger (editors), *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 135/11, *Androgens and Antiandrogens /1, Pharmacology and Clinical Applications of Estrogens and Antiandrogens*; K.-H. Fritzemeier and C. Hegele-Hartung. *In Vitro and In Vivo Models to Characterise Estrogens and Antiandrogens*; Springer-Verlag, Berlin. Heidelberg, 1999.

- F. Neuman, F. Daher, J. Brotherton, K.-J. GrAf, S.H. Hasan, H.J. Horn, A. Hughes, G.W. Oertel, H. Steinheck, H.E. Voss, R.K. Wagner, *Androgens // and AntiAndrogens*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1974.
- Fuhrmann, Bengston. Repenthin, and Schillinger, J. *SteroidBiochem. Mol. Biol.*, 1992, 42(8), 787).
- Lancet 336; 1990, 955-959
- Fertil Steril 60; 1993, 1062
- Int J Androl 18: 1995; 157-165
- Fertil Steril 65; 1996, 821-829
- Andrologie, Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes; Hrsg. E. Nieschlag, H.M. Behre; Springer-Verlag, 2. Auflage, S. 442 ff, 2000.

## Patentansprüche

1. Zusammensetzung, enthaltend ein androgenes 11 $\beta$ -Halogensteroid, ausgewählt aus der Gruppe der Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

X-Y-Z eine Gruppe mit einer der beiden Strukturen CH=C-C oder CH<sub>2</sub>-C=C darstellt,

R<sup>1</sup>  $\alpha$ - und  $\beta$ -ständig sein kann und für Wasserstoff, R oder über P an die Ringgrundstruktur gebundenes P-Q-R steht, wobei P und Q gerad- oder verzweigt-kettige C<sub>1</sub>- bis C<sub>8</sub>-Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkynylgruppen oder deren fluorierte Derivate darstellen und gleich oder verschieden sein können und wobei R einen CH<sub>3</sub>- oder CF<sub>3</sub>-Rest darstellt, mit der Maßgabe, daß an Z kein Substituent R<sup>1</sup> vorhanden ist, wenn X-Y-Z die Gruppe CH<sub>2</sub>-C=C darstellt,

R<sup>6</sup> ein Wasserstoffatom ist oder die unter R<sup>7</sup> angegebenen Bedeutungen haben kann,

$R^7$  für R oder über P an die Ringgrundsstruktur gebundenes P-Q-R steht, wobei diese Gruppen die vorerwähnten Bedeutungen haben,

$R^{11}$  ein Halogen darstellt,

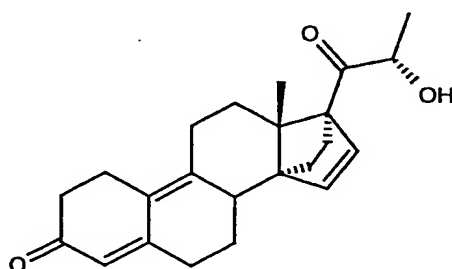
$R^{13}$  Methyl oder Ethyl ist und

$R^{17}$  Wasserstoff ist oder für C(O)- $R^{18}$  steht, wobei

$R^{18}$  ein gerad- oder verzweigt-kettiger  $C_1$ - bis  $C_{18}$ -Alkyl-, -Alkenyl-, -Alkynylrest oder ein Arylrest ist, oder für über P an die C(O)-Gruppe gebundenes T-U-V steht, wobei T und U gerad- oder verzweigt-kettige  $C_1$ - bis  $C_{18}$ -Alkylen-, -Alkenylen-, -Alkynylengruppen, alicyclische  $C_3$ - bis  $C_{12}$ -Gruppen oder Arylgruppen darstellen und gleich oder verschieden sind, und V ein gerad- oder verzweigt-kettiger  $C_1$ - bis  $C_{18}$ -Alkyl-, -Alkenyl- oder -Alkynyl- oder ein Arylrest ist oder

$R^{18}$  eine der vorerwähnten Bedeutungen hat und zusätzlich mit einer oder mehreren Gruppen  $NR^{19}R^{20}$  oder einer oder mehreren Gruppen  $SO_xR^{21}$  substituiert ist, wobei  $x = 0, 1$  oder  $2$  und  $R^{19}$ ,  $R^{20}$  und  $R^{21}$  jeweils Wasserstoff oder über T an N, S gebundenes T-U-V mit der vorerwähnten Bedeutung sind, mit der Maßgabe, daß außerdem die physiologisch verträglichen Additionssalze mit anorganischen und organischen Säuren einbezogen sind,

und das Gestagen der nachstehenden Formel.



2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das 11 $\beta$ -Halogensteroid der allgemeinen Formel I die Verbindung 11 $\beta$ -Fluor-17 $\beta$ -hydroxy-

7 $\alpha$ -methyl-estr-4-en-3-on ist.

3. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Zusammensetzung gemäß Anspruch 1 sowie einen pharmazeutisch verträglichen Träger und/oder Hilfsstoffe.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das 11 $\beta$ -Halogensteroid der allgemeinen Formel I die Verbindung 11 $\beta$ -Fluor-17 $\beta$ -hydroxy-7 $\alpha$ -methyl-estr-4-en-3-on ist.
5. Männliches Kontrazeptivum, enthaltend eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 3.
6. Männliches Kontrazeptivum, enthaltend eine pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 4.
7. Männliches Kontrazeptivum nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß die androgene Verbindung der allgemeinen Formel I darin pharmazeutisch so formuliert ist, daß diese in den Körper des männlichen Anwenders über eine längere Zeitdauer implantiert werden kann, so daß die androgene Verbindung kontinuierlich über diese längere Zeitdauer an den Organismus des Anwenders abgegeben wird.
8. Männliches Kontrazeptivum nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß die androgene Verbindung der allgemeinen Formel I darin zur oralen Applikation vorgesehen ist.
9. Männliches Kontrazeptivum nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Gestagen darin pharmazeutisch so formuliert ist, daß es an den Körper des männlichen Anwenders über eine längere Zeitdauer abgegeben wird.
10. Männliches Kontrazeptivum nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Gestagen so formuliert ist, daß dieses an den Körper des männlichen Anwenders über eine längere Zeitdauer implantiert werden kann, so daß das Gestagen

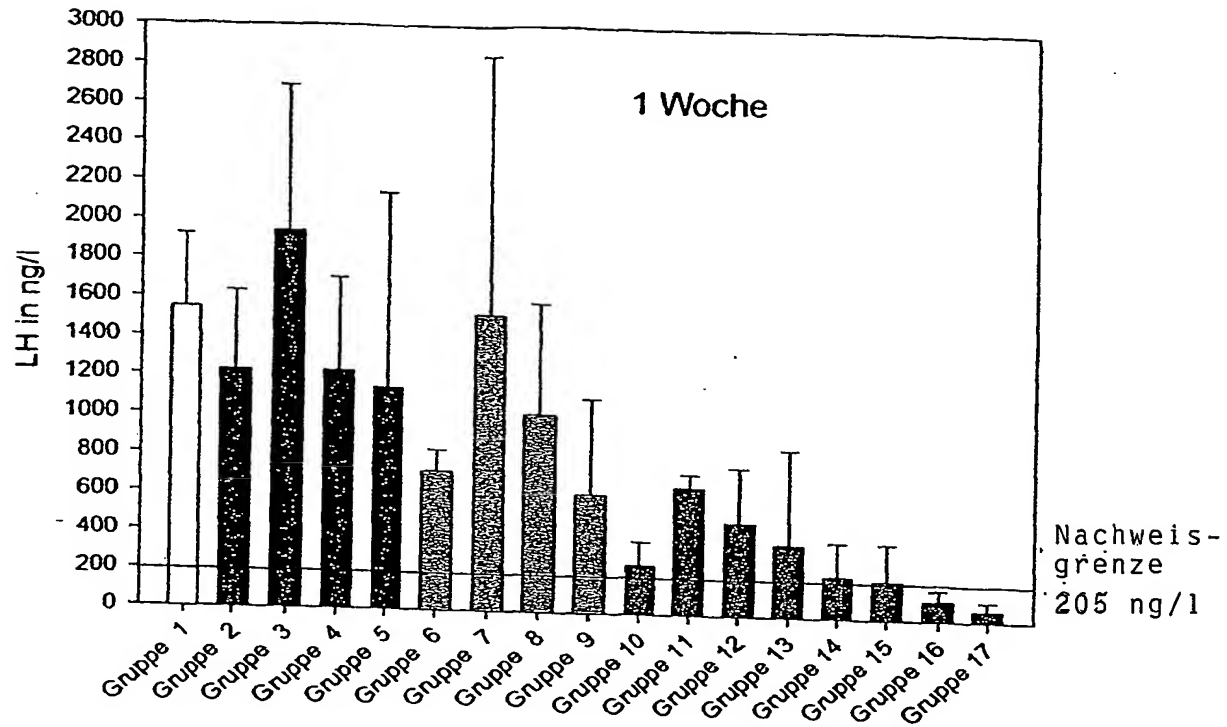


kontinuierlich über diese längere Zeitdauer an den Organismus des Anwenders abgegeben wird.

11. Männliches Kontrazeptivum nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Gestagen in einem Transdermalsystem formuliert ist.
12. Männliches Kontrazeptivum nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Gestagen zur oralen Verabreichung formuliert ist.

Diagramm 1

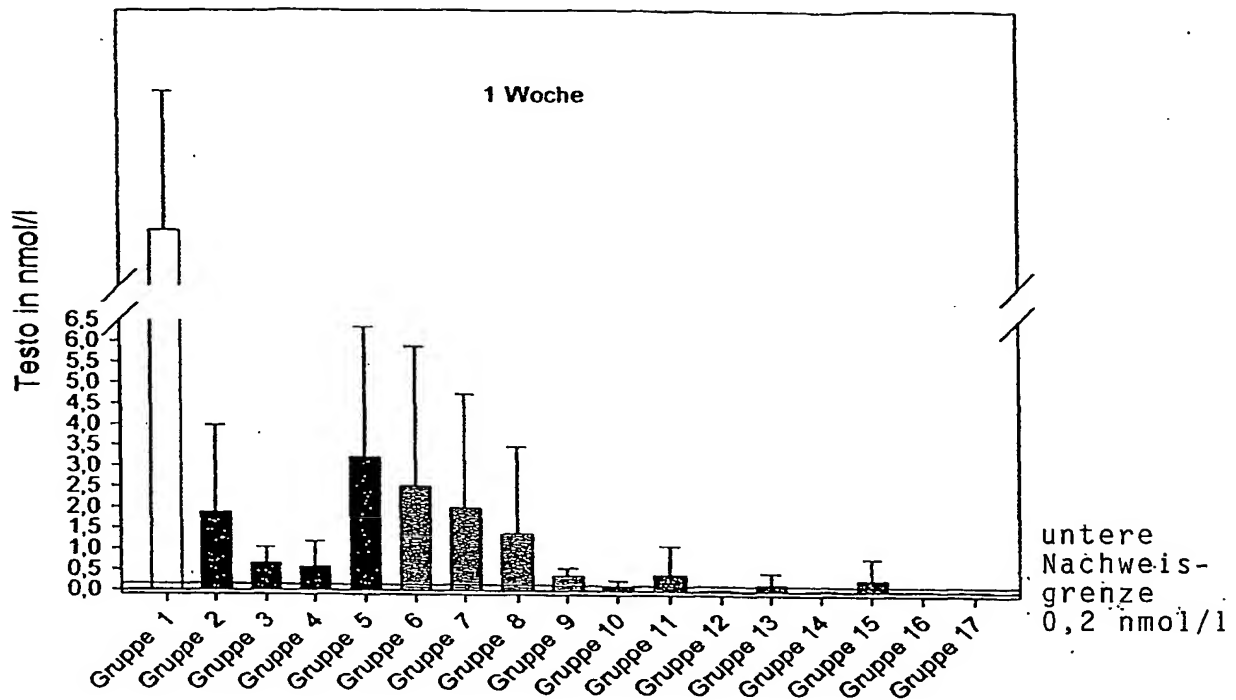
1/2



Gruppe 1	Vehikel
Gruppe 2	0,005mg A + 0,3mg B
Gruppe 3	0,005mg A + 1,0mg B
Gruppe 4	0,005mg A + 3,0mg B
Gruppe 5	0,005mg A + 10mg B
Gruppe 6	0,015mg A + 0,3mg B
Gruppe 7	0,015mg A + 1,0mg B
Gruppe 8	0,015mg A + 3,0mg B
Gruppe 9	0,015mg A + 10mg B
Gruppe 10	0,05mg A + 0,3mg B
Gruppe 11	0,05mg A + 1,0mg B
Gruppe 12	0,05mg A + 3,0mg B
Gruppe 13	0,05mg A + 10mg B
Gruppe 14	0,15mg A + 0,3mg B
Gruppe 15	0,15mg A + 1,0mg B
Gruppe 16	0,15mg A + 3,0mg B
Gruppe 17	0,15mg A + 10mg B

Diagramm 2

2/2



Gruppe 1	Vehikel
Gruppe 2	0,005mg A + 0,3mg B
Gruppe 3	0,005mg A + 1,0mg B
Gruppe 4	0,005mg A + 3,0mg B
Gruppe 5	0,005mg A + 10mg B
Gruppe 6	0,015mg A + 0,3mg B
Gruppe 7	0,015mg A + 1,0mg B
Gruppe 8	0,015mg A + 3,0mg B
Gruppe 9	0,015mg A + 10mg B
Gruppe 10	0,05mg A + 0,3mg B
Gruppe 11	0,05mg A + 1,0mg B
Gruppe 12	0,05mg A + 3,0mg B
Gruppe 13	0,05mg A + 10mg B
Gruppe 14	0,15mg A + 0,3mg B
Gruppe 15	0,15mg A + 1,0mg B
Gruppe 16	0,15mg A + 3,0mg B
Gruppe 17	0,15mg A + 10mg B

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat<sup>l</sup> plication No

PCT/EP 03/08192

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 7 A61K31/565 A61P15/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02 49622 A (SCHERING AG) 27 June 2002 (2002-06-27) page 5, line 15-30 ---	1-12
A	WO 00 21570 A (HOEFERT PETER ; SCHERING AG (DE); BACKENSFELD THOMAS (DE)) 20 April 2000 (2000-04-20) page 12, line 21 -page 13, line 23 ---	1-12
P, Y	WO 02 059139 A (NUBBEMEYER REINHARD ; BOHLMANN ROLF (DE); SCHERING AG (DE); ZOPF DI) 1 August 2002 (2002-08-01) page 13, line 3-22 page 19, line 16-21; claims ---	1-12
Y	DE 196 50 352 A (JENAPHARM GMBH) 30 July 1998 (1998-07-30) the whole document ---	1-12
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the International filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

31 October 2003

Date of mailing of the International search report

06/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Venturini, F

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No  
PCT/EP 03/08192

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01 60376 A (HABENICHT URSULA FRIEDERIKE ;SCHILLINGER EKKERHARD (DE); SCHERING) 23 August 2001 (2001-08-23) the whole document ----	1-12
Y	US 5 952 319 A (KEPLER JOHN A ET AL) 14 September 1999 (1999-09-14) the whole document ----	1-12
A	US 4 925 834 A (BOHLMANN ROLF ET AL) 15 May 1990 (1990-05-15) claims -----	1-12

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat plication No

PCT/EP 03/08192

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0249622	A	27-06-2002	EP 1216699 A1	26-06-2002
			AU 3576402 A	01-07-2002
			WO 0249622 A2	27-06-2002
			EP 1343483 A2	17-09-2003
			US 2003003139 A1	02-01-2003
WO 0021570	A	20-04-2000	DE 19848303 A1	20-04-2000
			AU 6338999 A	01-05-2000
			WO 0021570 A1	20-04-2000
			EP 1121152 A1	08-08-2001
WO 02059139	A	01-08-2002	DE 10104327 A1	25-07-2002
			CA 2434187 A1	01-08-2002
			WO 02059139 A1	01-08-2002
			EP 1353938 A1	22-10-2003
DE 19650352	A	30-07-1998	DE 19650352 A1	30-07-1998
WO 0160376	A	23-08-2001	AU 3044701 A	27-08-2001
			BG 107066 A	30-05-2003
			BR 0108411 A	11-03-2003
			CA 2398063 A1	23-08-2001
			CN 1423560 T	11-06-2003
			CZ 20022691 A3	15-01-2003
			EP 1267885 A1	02-01-2003
			HU 0300128 A2	28-05-2003
			WO 0160376 A1	23-08-2001
			JP 2003522795 T	29-07-2003
			NO 20023607 A	15-10-2002
			SK 11602002 A3	04-03-2003
US 5952319	A	14-09-1999	AU 750663 B2	25-07-2002
			AU 1589199 A	15-06-1999
			CA 2311448 A1	03-06-1999
			CN 1283200 T	07-02-2001
			EP 1042352 A1	11-10-2000
			JP 2001524487 T	04-12-2001
			NO 20002676 A	25-05-2000
			US 2002103177 A1	01-08-2002
			WO 9926962 A1	03-06-1999
			US 2002002156 A1	03-01-2002
US 4925834	A	15-05-1990	DE 3714965 A1	10-11-1988
			AT 96444 T	15-11-1993
			DE 3885145 D1	02-12-1993
			EP 0289451 A1	02-11-1988
			JP 63280094 A	17-11-1988

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internal Aktenzeichen

PCT/EP 03/08192

**A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES**  
 IPK 7 A61K31/565 A61P15/16

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

**B. RECHERCHIERTE GEBIETE**

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
 IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH

**C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN**

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 02 49622 A (SCHERING AG) 27. Juni 2002 (2002-06-27) Seite 5, Zeile 15-30 ----	1-12
A	WO 00 21570 A (HOEFERT PETER ; SCHERING AG (DE); BACKENFELD THOMAS (DE)) 20. April 2000 (2000-04-20) Seite 12, Zeile 21 -Seite 13, Zeile 23 ----	1-12
P, Y	WO 02 059139 A (NUBBEMEYER REINHARD ; BOHLMANN ROLF (DE); SCHERING AG (DE); ZOPF DI) 1. August 2002 (2002-08-01) Seite 13, Zeile 3-22 Seite 19, Zeile 16-21; Ansprüche ----	1-12
Y	DE 196 50 352 A (JENAPHARM GMBH) 30. Juli 1998 (1998-07-30) das ganze Dokument ----- -/-	1-12

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

31. Oktober 2003

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

06/11/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde  
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Venturini, F

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat Aktenzeichen

PCT/EP 03/08192

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 01 60376 A (HABENICHT URSULA FRIEDERIKE ;SCHILLINGER EKKERHARD (DE); SCHERING) 23. August 2001 (2001-08-23) das ganze Dokument ----	1-12
Y	US 5 952 319 A (KEPLER JOHN A ET AL) 14. September 1999 (1999-09-14) das ganze Dokument ----	1-12
A	US 4 925 834 A (BOHLMANN ROLF ET AL) 15. Mai 1990 (1990-05-15) Ansprüche -----	1-12



# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. Ktenzeichen  
PCT/EP 03/08192

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0249622 A	27-06-2002	EP 1216699 A1 AU 3576402 A WO 0249622 A2 EP 1343483 A2 US 2003003139 A1	26-06-2002 01-07-2002 27-06-2002 17-09-2003 02-01-2003
WO 0021570 A	20-04-2000	DE 19848303 A1 AU 6338999 A WO 0021570 A1 EP 1121152 A1	20-04-2000 01-05-2000 20-04-2000 08-08-2001
WO 02059139 A	01-08-2002	DE 10104327 A1 CA 2434187 A1 WO 02059139 A1 EP 1353938 A1	25-07-2002 01-08-2002 01-08-2002 22-10-2003
DE 19650352 A	30-07-1998	DE 19650352 A1	30-07-1998
WO 0160376 A	23-08-2001	AU 3044701 A BG 107066 A BR 0108411 A CA 2398063 A1 CN 1423560 T CZ 20022691 A3 EP 1267885 A1 HU 0300128 A2 WO 0160376 A1 JP 2003522795 T NO 20023607 A SK 11602002 A3	27-08-2001 30-05-2003 11-03-2003 23-08-2001 11-06-2003 15-01-2003 02-01-2003 28-05-2003 23-08-2001 29-07-2003 15-10-2002 04-03-2003
US 5952319 A	14-09-1999	AU 750663 B2 AU 1589199 A CA 2311448 A1 CN 1283200 T EP 1042352 A1 JP 2001524487 T NO 20002676 A US 2002103177 A1 WO 9926962 A1 US 2002002156 A1	25-07-2002 15-06-1999 03-06-1999 07-02-2001 11-10-2000 04-12-2001 25-05-2000 01-08-2002 03-06-1999 03-01-2002
US 4925834 A	15-05-1990	DE 3714965 A1 AT 96444 T DE 3885145 D1 EP 0289451 A1 JP 63280094 A	10-11-1988 15-11-1993 02-12-1993 02-11-1988 17-11-1988